

# Les médicaments génériques : quels sont les problèmes et d'où viennent-ils ?

P. Baumann  
J.-M. Kahn

## Mots-clés :

- médicaments originaux
- médicaments génériques
- pharmacovigilance
- fluoxétine
- clozapine
- médicaments somatiques
- effets secondaires
- effets thérapeutiques

## Generic drugs : what are the problems and how can they be explained ?

*One of the means used by governments in order to try to control the increase of health costs is the promotion of the use of generic drugs. From therapeutic safety and assurance point of view, the single constraint to be followed by generic drugs manufacturers is to demonstrate the bioequivalence between the generic and the original product. With some patients, the use of generic products is responsible for therapeutic failure and drug adverse effects that were not observed with the original branded product. This paper analyses the different sources and explanations for those deviations for various drug categories, especially also for antidepressants. In conclusion, current legal constraints on generic drugs cannot guarantee the same therapeutic effect than branded drugs. The extra costs generated by these problems may counterbalance the potential savings of those generic drugs on top of the risks the patients encounter. Med Hyg 2003 ; 61 : 879-84*

L'un des moyens utilisés par les pouvoirs publics afin de mieux contrôler l'augmentation des coûts de la santé est la promotion des médicaments génériques. Sur le plan de l'assurance et de la sécurité thérapeutique, la principale contrainte à respecter pour enregistrer un médicament générique est de démontrer une bioéquivalence entre le produit générique et le produit original sur un groupe restreint de sujets sains. Chez certains patients, l'utilisation de ces produits génériques entraîne des échecs thérapeutiques mais aussi des effets secondaires qui n'étaient pas apparus lors du traitement avec le produit original. Cet article analyse,

au travers de la littérature, les différentes causes de ces problèmes dans des catégories thérapeutiques variées avant de se concentrer sur les antidépresseurs. Les exigences légales actuelles pour la mise sur le marché de tels produits ne sont apparemment pas suffisantes si l'on veut assurer que les produits génériques ont le même effet thérapeutique que le médicament original breveté. Les coûts supplémentaires engendrés par ces problèmes mettent en question les gains potentiels de tels produits génériques en plus des risques qu'ils font encourir aux patients.

## Introduction

Les génériques sont considérés comme des opportunités pour diminuer les coûts de la santé par les uns, mais aussi comme source potentielle, voire réelle de problèmes par les autres.<sup>1</sup> Un produit générique est identique sur le plan chimique à un produit original, mais il est généralement vendu à un prix significativement plus avantageux que le produit original. Selon le Bureau du budget du Congrès américain, les produits génériques permettent une économie aux utilisateurs de 8 à 10 milliards de dollars US pour les achats en pharmacie. Des milliards supplémentaires d'économie peuvent être réalisés avec l'emploi de produits génériques dans les hôpitaux.<sup>2</sup>

Il n'est pas demandé pour les produits génériques de reproduire la totalité des essais cliniques qui ont été réalisés lors du développement du produit original. Ces tests, réalisés lors du développement des produits originaux, impliquent souvent quelques centaines à quelques milliers de patients. La sécurité et l'efficacité du produit original ayant été bien établies par les tests cliniques, d'une part, et par l'utilisation par des patients de ce produit au cours de plusieurs années d'autre part, il est scientifiquement inutile et non éthique d'exiger que la totalité de ces tests soit répétée sur des humains pour chaque produit générique. Par contre, les demandeurs doivent démontrer que leur produit est bioéquivalent au produit original.

L'approche initiée par la FDA, basée principalement sur la démonstration de la bioéquivalence, a été reprise par de nombreuses autres agences pour l'approbation des médicaments

génériques. Elle est considérée par de nombreux professionnels comme pouvant entraîner une variabilité excessive entre les patients traités et selon le produit générique utilisé. Le fait de substituer le médicament original par un générique ou la substitution d'un générique par un autre peut potentiellement entraîner des différences de 40 à 60% du taux d'absorption de substance active.<sup>1</sup> Pour les traitements nécessitant un dosage précis, et afin d'assurer une efficacité tout en évitant les effets toxiques, de telles variations peuvent avoir de lourdes conséquences. Les populations à risque dans le domaine de la substitution thérapeutique sont principalement les personnes démentes, les personnes âgées et les patients présentant des troubles des fonctions gastro-intestinales, rénales ou hépatiques.<sup>3</sup> En outre, il y a également certaines catégories de produits à risque lors de substitution, comme les hormones, les produits avec une fenêtre thérapeutique étroite, les médicaments psychotropes, les anticoagulants et les drogues cardiovasculaires.

## Définitions

### Définitions selon Swissmedic

Selon Swissmedic, l'Office fédéral suisse chargé de l'enregistrement et de la surveillance des médicaments,<sup>4</sup> on entend par *préparation originale* :

- La préparation du fabricant d'origine déjà enregistrée auprès de SwissMedic clairement définie comme telle, ou
- une des préparations leader sur le marché suisse, lorsque aucune préparation ne peut être

désignée comme étant l'originale ou lorsque la préparation originale n'est plus enregistrée.

Les *génériques* au sens strict, auxquels s'appliquent ces instructions, sont des imitations de préparations originales enregistrées à SwissMedic et se caractérisent par :

- Le même principe actif (la forme du sel devant également être identique).
- La même forme pharmaceutique.
- La même voie d'administration.
- Le même dosage.
- Les mêmes indications.

Ils sont interchangeables avec la préparation originale. N'en font pas partie, les nouveaux développements de principes actifs enregistrés (par exemple, nouvelle forme pharmaceutique, nouveau dosage, nouvelle indication), qui ne peuvent se référer à une préparation originale. Pour ceux-ci, la nature et l'ampleur des documents doivent être conformes aux instructions pour une *New Chemical Entity* (NCE) ou nouveau produit original.

Ne sont pas non plus considérés comme copies ou génériques, mais comme NCE des énantiomères purs qui sont introduits sur le marché et dont la forme racémique avait déjà été introduite précédemment. Cette procédure, connue sous la dénomination de *chiral switch*,<sup>5</sup> a comme exemple l'apparition de l'escitalopram sur le marché, l'énantiomère (S) actif du racémate citalopram.<sup>6</sup>

Il y a *bioéquivalence* lorsqu'au moyen de méthodes reconnues et dans certaines limites (habituellement de plus ou moins 20%, parfois et selon les paramètres (AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>) aussi plus larges ou plus étroites), les courbes de concentrations plasmatiques des deux préparations se recouvrent. Si cela s'avère opportun (par exemple, pour les médicaments topiques), la concentration plasmatique peut être remplacée par la mesure quantitative de l'effet pharmacodynamique significatif (par exemple, bronchodilatation pour les β-adrénergiques).

Il y a *équivalence thérapeutique* lorsque, dans certaines limites (habituellement de plus ou moins 20%, toutefois aussi plus larges ou plus étroites selon la marge thérapeutique et le risque d'effets secondaires), le profil de l'efficacité et des effets secondaires de deux préparations est identique. En Suisse, une étude chez au moins douze volontaires sains est exigée.<sup>7</sup>

### Définitions selon la Food and Drug Administration (FDA)

Selon la FDA,<sup>2</sup> un *produit générique* est un produit identique ou bioéquivalent à un produit original dans son dosage, sa forme, sa sécurité, sa force, sa voie d'administration, sa qualité, ses caractéristiques et ses indications d'emploi.

L'utilisation de la *bioéquivalence* comme la base pour l'approbation d'un produit générique a été établie par le *Drug Price Competition and*

*Patent Term Restoration Act* (1984) (Waxmann-Hatch Act). Les produits originaux sont soumis aux mêmes exigences de bioéquivalence que les produits génériques lorsque leurs producteurs désirent faire une nouvelle formulation.

## Problèmes soulevés par l'utilisation des produits génériques

Le manque d'uniformisation des législations est à l'origine de nombreux problèmes de réelle non-équivalence entre produits qui apparemment devraient être équivalents pour l'utilisateur, voire même pour les prescripteurs.<sup>1,8-10</sup> Si les normes définissant la preuve de la bioéquivalence permettent d'extrapoler une équivalence thérapeutique pour certains produits, il s'avère que, dans de nombreux autres cas, la *législation actuelle* est insuffisante.<sup>1,11-16</sup> Dans certains pays, la législation est conforme à celles reconnues sur le plan international, mais le *manque de rigueur et/ou de capacité dans les contrôles* permet l'arrivée sur le marché de produits qui ne répondent pas aux normes en vigueur.<sup>10,17</sup> L'introduction de génériques peut provoquer des problèmes pour certains *produits avec marge thérapeutique étroite (NTI)*, dont un faible changement de biodisponibilité ou de dosage peut entraîner, soit l'annulation des effets thérapeutiques, soit des effets de surdosage et de toxicité.<sup>1,15,18,19</sup> A ce jour, de nombreux travaux ont mis en évidence qu'une *bioéquivalence* parfaitement démontrée selon les normes en vigueur, soit sur des *sujets sains et à jeun*, ne l'était plus pour d'autres catégories de sujets comme par exemple des *patients, des sujets âgés*, des sujets non à jeun.<sup>1,3,11,16,20,21</sup>

L'OMS a initié des programmes pour prévenir la distribution de produits médicamenteux ne répondant pas aux normes standardisées et a édité des recommandations pour les tests de bioéquivalence, basées sur des références et des normes acceptées sur le plan international. Le choix clinique le plus sûr, particulièrement dans les pays où les exigences pour l'enregistrement et le contrôle de qualité sont minimales, reste le produit original.<sup>1</sup>

## Revue de la littérature

Aux Etats-Unis, un pharmacien a le droit de substituer un médicament breveté par un générique, à moins que le médecin prescripteur ne le demande formellement par écrit sur la prescription elle-même.<sup>3</sup> Chaque substitution peut entraîner des risques d'échec de traitement et augmenter les risques de toxicité pour certaines catégories de patients et dans les catégories thérapeutiques critiques suivantes:

les médicaments cardiovasculaires, les agents psychotropes, les anticonvulsivants, les contraceptifs oraux à dosage minimum, les agents bronchodilatateurs, les diurétiques oraux et les anticoagulants par voie orale.

### Médicaments somatiques

Les variations de la biodisponibilité de génériques du *vérapamil* ont été testées dans une étude randomisée, en double aveugle, chez des sujets sains (18-45 ans) et chez des patients souffrant d'hypertension artérielle (>65 ans).<sup>20</sup> Chez les sujets jeunes et sains, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du *vérapamil* original et des deux produits génériques étaient presque identiques. Par contre, la biodisponibilité des produits génériques montrait une grande variabilité chez les patients âgés. Un des produits génériques induisait une concentration sérique maximale de 77% et une aire sous la courbe de 44% supérieure aux valeurs obtenues avec le produit original. Ce produit générique avait de plus une biodisponibilité de 4-118% supérieure à celle du produit original et produisait un pic sérique maximum de 10-139% au-dessus de la valeur obtenue avec le produit original. Sur le plan clinique, ces différences se sont traduites par une augmentation de l'intervalle PR sur l'électrocardiogramme. En conclusion, avec un produit générique de *vérapamil*, bioéquivalent pour des sujets jeunes et en bonne santé, on ne peut faire de prédiction sûre quant à son effet clinique sur les patients âgés et hypertendus.

L'étude de l'influence de la prise d'aliment sur la pharmacocinétique entre le *vérapamil* forme retard et un générique du *vérapamil* également sous forme retard a montré que les deux produits étaient assez équivalents chez des sujets à jeun.<sup>16</sup> Par contre, lors de prise alimentaire, 34% des sujets recevant le produit générique avaient une absorption accélérée se traduisant également par une augmentation significative de l'intervalle PR de l'électrocardiogramme contre seulement 8% des sujets recevant la molécule originale. Trois des sujets recevant le produit générique et ayant eu une absorption accélérée ont développé un bloc auriculo-ventriculaire du 1<sup>er</sup> degré. Ces troubles de la conduction chez les sujets recevant le produit générique démontrent clairement une pharmacocinétique accélérée et donc une non-bioéquivalence avec le produit original.

Chez des sujets sains, une étude a montré des différences significatives dans la pharmacocinétique (aires sous la courbe, pics de concentration maximum) et la pharmacodynamie (variations de la tension artérielle diastolique) de deux produits génériques contenant du *diltiazem* et qui étaient approuvés dans leur pays sur la base d'essais cliniques pour le traitement de l'angine de poitrine.<sup>21</sup> Ces résultats, ainsi que

ceux d'une autre étude<sup>17</sup> suggèrent que les assertions concernant l'efficacité des produits génériques du *diltiazem* formule retard par la méthode de la bioéquivalence sont trompeuses. De plus, vu la réponse pharmacodynamique obtenue chez les sujets sains, une équivalence entre deux produits «retard» ne peut être démontrée qu'avec des études de pharmacodynamie clinique sur une population de patients et non de sujets sains.

Dans une autre étude chez des sujets sains, la pharmacocinétique de l'ampicilline et du sulbactam, qui sont des composants de l'antibiotique sultamicilline, avait été comparée dans le produit original (Duocid®) d'une part et dans une version générique d'autre part.<sup>10</sup> Des valeurs inférieures ont été trouvées pour la version générique, et pour les aires sous la courbe et pour les valeurs de pics de concentration maximum. La confirmation de ces résultats par une étude *in vitro* de la libération des principes actifs permet de conclure que la formule générique sur le plan pharmacocinétique est inférieure à la formule originale.

Dans le domaine des traitements hormonaux, le problème de l'interchangeabilité entre la préparation originale et les génériques, mais également entre les différentes versions de génériques a été mis en évidence, surtout pour les traitements à long terme.<sup>9</sup> Le cas d'un patient hypothyroïdien parfaitement équilibré est décrit qui, après avoir reçu une version générique de lévothyroxine, avait développé un état d'hypothyroïdie sévère.<sup>9</sup> L'analyse de ce générique avait d'ailleurs confirmé que la quantité de principe actif était de 30% inférieure à celle indiquée, et donc, hors des normes acceptées par la FDA.

Suite à un échec thérapeutique chez trois patients présentant une fibrose kystique lors de la substitution du produit original par un générique, tous les symptômes disparurent rapidement dès la réintroduction du produit original.<sup>13</sup> Des contrôles *in vitro* ont confirmé qu'après une heure de contact avec le liquide gastrique, l'activité de la lipase par capsule du produit générique était inférieure à 200 Unités (U) contre 6820 U à celle mesurée dans les mêmes conditions pour une capsule du produit original. Ce serait la substance gastroprotectrice qui enrobe ces capsules qui serait déficiente. Dans ce domaine spécifique des enzymes, il existe donc une faille dans la législation américaine pour ce type de produit, car la FDA ne contrôle ni l'efficacité ni la bioéquivalence.

Une étude sur des produits anti-inflammatoires non stéroïdiens montre les conséquences de la variabilité entre législations:<sup>8</sup> le taux de dissolution de 85 différents produits génériques de piroxicam avait été mesuré selon les normes de l'United States Pharmacopeia (USP), mais 68 d'entre eux ne rentraient pas dans ces normes. D'autre part, pour le test d'efficacité, 50 pro-

duits sur les 85 n'atteignaient pas les normes minimales. Ainsi, 91% des génériques du piroxicam ne répondaient pas aux normes usuelles des contrôles de qualité selon les standards internationaux.

### Problèmes liés aux médicaments utilisés en neuropsychiatrie

Selon la FDA, les paramètres de la biodisponibilité entre un produit original et un produit générique peuvent montrer une variabilité de  $\pm 20\%$ . Il en résulte que deux lots de fabrication d'un même produit générique ou deux produits génériques peuvent présenter une différence de 40% de la biodisponibilité.<sup>22</sup> Elle peut être cliniquement significative pour les médicaments psychotropes administrés aux personnes âgées. Cette assertion a été confirmée dans le cadre des antidépresseurs tricycliques, lorsqu'un patient de 56 ans souffrant de dépression bénéficiait d'un traitement bien toléré avec l'amitriptyline (50 mg-150 mg/j).<sup>23</sup> L'amélioration clinique fut très nette, jusqu'à la disparition de tous les symptômes, avant qu'il ne présente une rechute brusque et inexplicable. Les doses d'amitriptyline ont été à nouveau augmentées progressivement jusqu'à 250 mg/ jour avant qu'une amélioration n'intervienne. En contrôlant les fiches du pharmacien, il est apparu que ce dernier avait substitué le produit «A», utilisé en début de traitement, par un produit «B», et que la rechute coïncidait avec cette substitution. Des dosages plasmatiques effectués avant et après la réintroduction du produit «A» ont confirmé des différences qui expliquent les variations de symptomatologie du patient. Huit jours après la réintroduction du produit «A», le patient se portait à nouveau beaucoup mieux.

Dans le cas de l'antidépresseur tricyclique nortriptyline, le passage inverse et par inadvertance d'un produit générique au produit original a provoqué chez un patient un état d'intoxication corrélé à une augmentation substantielle du taux sanguin de nortriptyline. L'auteur<sup>12</sup> met en cause la non-bioéquivalence du produit générique, car dans ce cas rien d'autre ne pouvait expliquer cette augmentation du taux sanguin du médicament.

Parmi les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) fréquemment utilisés, les premiers génériques introduits sur le marché ont été ceux de la fluoxétine. En Suisse, le prix des six produits génériques actuellement sur le marché est de 17 à 29% inférieur à celui du produit original (Fluctine®).<sup>25</sup> Quelques études suggèrent que des différences peuvent exister entre ces produits, par rapport au médicament original.

Dans une étude croisée en double aveugle, le produit générique en comparaison au produit original avait plus tendance à provoquer de l'anxiété, de la nervosité et de la diarrhée que le

produit original. D'ailleurs, le produit original avait entraîné une légère mais non significative amélioration chez les patients déprimés (*Hamilton Depression Rating Scale*). On regrette que cette observation (comme d'autres d'ailleurs) n'ait été publiée que sous forme d'un résumé.<sup>24</sup>

En Suisse, plusieurs cas relatant des problèmes liés aux génériques de la fluoxétine ont été signalés. Chez deux patients, chez lesquels le produit original avait été substitué par un générique, les problèmes sont survenus sous forme d'une rechute des symptômes dans le cadre d'une dépression<sup>26</sup> et d'un trouble obsessionnel compulsif, respectivement.<sup>27</sup> La réintroduction du produit original avait de nouveau fait disparaître les symptômes. Dans deux autres cas, un générique de la fluoxétine, mais pas le produit original, avait été à l'origine d'effets secondaires du type allergique.<sup>28</sup>

Dans le premier cas, le produit original (20 mg/jour) avait été prescrit à une femme (61 ans) atteinte de symptomatologie dépressive accompagnée de troubles du sommeil, de manque d'appétit et de motivation.<sup>26</sup> Deux semaines plus tard, la patiente montrait déjà une amélioration considérable de la symptomatologie dépressive accompagnée d'une réduction de sa fatigue, d'une amélioration de la qualité de son sommeil et d'une augmentation de sa motivation. Après une période stable de plus de deux années, le produit original avait été remplacé par un produit générique. Très rapidement, la patiente s'est plainte d'une part de l'apparition de nausées mais surtout d'un manque d'effet thérapeutique. C'est seulement un mois après la substitution, vu la présence d'effets secondaires et le manque d'effet thérapeutique, que le produit original avait été restauré. L'état clinique de la patiente s'est par la suite rapidement amélioré.

Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un patient (37 ans) qui présentait un trouble obsessionnel compulsif devenu invalidant de par son aggravation progressive. Une thérapie cognitivo-comportementale a été entreprise en association avec des doses progressives (maximum 60 mg/jour) du produit original de la fluoxétine.<sup>27</sup> L'état du patient s'est progressivement amélioré et au sixième mois, il ne montrait plus que la persistance de quelques craintes de causer involontairement du mal à autrui. La thérapie cognitivo-comportementale avait alors été terminée, mais le traitement médicamenteux précédent avait été remplacé par un générique de la fluoxétine. L'état du patient commençait alors à se détériorer de façon progressive jusqu'à la reprise du produit original qui lui a permis de retrouver l'état antérieur d'avant la substitution.

Une patiente âgée de 45 ans qui a reçu une prescription d'un générique de la fluoxétine en raison d'un épisode dépressif de sévérité modérée sans symptômes somatiques (50 mg/ jour), n'a révélé dans son anamnèse aucun effet secondaire lors de prises médicamenteuses du

### Bibliographie

1. Meredith PA. Generic drugs. *Therapeutic equivalence*. *Drug Safety* 1996; 15: 233-42.
2. CDER. What are generic drugs? In: [www.fda.gov/cder/ogd/index.htm](http://www.fda.gov/cder/ogd/index.htm) ed; 2002.
3. Colaizzi JL, Lowenthal DT. *Critical therapeutic categories: A contraindication to generic substitution?* *Clin Ther* 1986; 8: 370-9.
4. OICM. *Instructions de l'OICM pour la présentation des demandes d'enregistrement de préparations génériques à un seul principe actif destinées à l'usage humain*. Berne, Suisse: Swissmedic; 1991.
5. Tucker GT. Chiral switches. *Lancet* 2000; 355: 1085-7.
6. Baumann P, Zullino DF, Eap CB. *Enantiomers' potential in psychopharmacology - a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 433-44.
7. Mühlebach S, Beutler M. Les produits génériques. *Equivalents thérapeutiques à prix réduit?* *Journal suisse de pharmacie* 1999; 4: 108-10.

- 8 Barone JA. Comparative potency and dissolution performance of internationally available piroxicam products. *Pharmacoeconomics* 1992; 1 (Suppl.): 49-52.
- 9 Dong BJ, Brown CH. Hypothyroidism resulting from generic levothyroxine failure. *J Am Board Fam Pract* 1991; 4: 167-70.
- 10 Wildfeuer A, Zimmermann T, Eibel G, et al. Relative bioavailability of sulfamonomycin in healthy volunteers following administration of two tablet formulations. *J Int Med Res* 1992; 20 (Suppl. 1): 4A-11A.
- 11 Diamond BI, Albrecht JW. Medical and psychiatric implications of generic drugs. *Psychopathology* 1987; 20 (Suppl. 1): 92-8.
- 12 Dubovsky SL. Severe nortriptyline intoxication due to change from a generic to a trade preparation. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 115-7.
- 13 Hendeles L, Dorf A, Stecenko A, Weinberger M. Treatment failure after substitution of generic pancrelipase capsules. Correlation with in vitro lipase activity. *JAMA* 1990; 263: 2459-61.
- 14 Mindel JS. Bioavailability and generic prescribing. *Surv Ophthalmol* 1976; 21: 262-75.
- 15 Petersen KU. Original brands and generic preparations. *Med Klin* 2000; 95: 26-30.
- 16 Waldman SA, Morganroth J. Effects of food on the bioequivalence of different verapamil sustained-release formulations. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 163-9.
- 17 Joshi MV, Gokhale PC, Pohujani SM, et al. Bioequivalence of marketed diltiazem preparations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 189-90.
- 18 Benet LG, Goyan JE. Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 433-40.
- 19 Burns M. Management of narrow therapeutic index drugs. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7: 137-43.
- 20 Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and responses to generic verapamil in the elderly. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 359-68.
- 21 Guimont S, Landriault H, Klischer K, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of two marketed bid formulations of diltiazem in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1993; 14: 767-78.
- 22 Schnur W. Potential hazards of generic antidepressants in the elderly. *Am Family Physician* 1995; 51: 48.
- 23 Ostroff RB, Docherty JP. Tricyclics, bioequivalence, and clinical response. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 1560-1.
- 24 Bakish D. A double-blind, crossover study comparing generic and brand Fluoxetine in the treatment of major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3 (Suppl. 1): 234.
- 25 Compendium suisse des médicaments 2002: Documed AG; 2002.
- 26 Albrecht J, Adler RH. Therapeutic inadequacy in spite of bioequivalency on replacing Fluoxetine with Fluocim. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 84.
- 27 Hovaguimian T. Génériques et obsessions ou obsession du générique. A propos d'un cas de rechute d'un trouble obsessionnel compulsif lors d'une substitution de la fluoxétine par un générique. *Med Hyg* 1998; 56: 2085-8.
- 28 Hofmann E. Rapports de cas de patientes qui ont développé une allergie cutanée sous antidépresseur générique, Dübendorf, 2000.

type SSRI antérieures. Huit jours plus tard, lors de la consultation suivante, la patiente présentait une nette amélioration de son état psychique, mais également une rougeur cutanée généralisée, localisée surtout sur le torse, les extrémités et sur la région génitale, de même qu'un prurit extrêmement désagréable. En remplaçant le produit générique par le produit original, ces symptômes avaient disparu dans les jours suivants.<sup>28</sup> Une autre patiente, âgée de 49 ans, hospitalisée pour épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques mais avec instabilité émotionnelle avait été traitée avec le produit original (20 mg/j). Après sa sortie de l'hôpital, son traitement a pu être allégé dans un premier temps (10 mg/j fluoxétine). Pendant les congés de son spécialiste traitant, le médecin généraliste a remplacé le produit original par un produit générique (10 mg/j). Au retour du spécialiste traitant, la patiente présentait un état psychique toujours stable, mais également un prurit généralisé sans modifications cutanées. Par l'anamnèse, il a été constaté que l'apparition du prurit était concomitante avec la substitution du produit original par un produit générique. Deux jours après la reprise du produit original, le prurit s'était nettement atténué.

Dans le domaine des antipsychotiques, l'apparition d'effets secondaires et les paramètres hématologiques liés aux leucocytes avaient été étudiés rétrospectivement avant et après le *switch* du produit original (Leponex®) à une forme générique de la clozapine.<sup>29</sup> Comme les deux traitements ne montraient pas de différences par rapport aux paramètres mentionnés, les auteurs ont conclu que le passage à la forme générique permettait une économie annuelle de 90 000 dollars. Par contre, deux autres études ont fourni des arguments moins favorables pour le passage du produit original de la clozapine à un générique.<sup>30</sup> Dans l'une, les taux plasmatiques de clozapine variaient significativement de 40%, en passant de la forme originale au générique. Dans l'autre, chez cinq sur vingt-quatre patients, cette même procédure a eu comme conséquence l'apparition de symptômes psychotiques.

## Discussion

Quatre grandes catégories de problèmes ont donc été soulevées par l'émergence des produits génériques:

- Les groupes de patients souffrant d'une pathologie précise et qui ont besoin d'une certaine médication mais qui ne présentent pas une réponse identique à celle de sujets sains vis-à-vis de cette même médication.
- Les groupes de produits qui font que les substitutions de ces médications augmentent les risques, soit d'échec thérapeutique, soit de toxicité.

- Les effets que peuvent avoir des additifs et des excipients qui ne sont pas identiques entre les produits originaux et leurs génériques.
- Les effets pervers dus à certaines insuffisances de contrôle dans certains pays qui permettent l'apparition sur le marché de produits qui ne répondent pas aux normes.

Même en excluant cette dernière catégorie, il existe des produits génériques qui répondent parfaitement aux normes internationales reconnues et en vigueur mais ils sont source de problèmes. Ils sont illustrés par les cas décrits à propos des produits génériques de la fluoxétine. Pour deux des cas rapportés,<sup>28</sup> nous sommes face à une situation où, sur le plan de l'effet thérapeutique, nous pourrions parler d'équivalence, mais le produit générique induit simultanément un effet secondaire indésirable qui oblige l'interruption de ce traitement. Ces effets pourraient éventuellement être attribués à l'un des différents excipients utilisés lors de la fabrication de produits génériques et pour lesquels il n'y a pas de législation exigeant qu'ils soient identiques aux excipients utilisés dans la composition du produit original. Signalons cependant que, chez certains patients, on ne peut exclure l'apparition de réactions allergiques suite à la prise du produit original.<sup>25</sup>

Les deux premiers cas de fluoxétine<sup>26,27</sup> illustrent la situation de non-équivalence thérapeutique. L'efficacité clinique supérieure du produit original par rapport au générique a été mise en évidence par le phénomène de *positive dechallenge* suivi d'un phénomène de *positive rechallenge*. Il semble bien que les critères sur lesquels l'équivalence thérapeutique est jugée ne soient pas adéquats pour toutes les situations ou groupes de patients.

Certains cas présentés concernant des changements dans la réponse clinique ou une apparition d'effets secondaires après le passage d'un produit original à un générique (ou l'inverse) avec des antidépresseurs tricycliques et des SSRI suggèrent une non-équivalence des deux produits. Il est alors fortement recommandé de mesurer les taux plasmatiques des principes actifs chez le patient, évidemment si possible avant et après le changement de la médication, afin de confirmer l'hypothèse.<sup>31</sup> Il est regrettable que la littérature ne soit pas plus riche dans ce domaine. Cette situation s'explique par le fait que, lors de la survenue de ces événements indésirables ou de ces échecs thérapeutiques, les médecins traitants ne cherchent pas un éventuel lien direct entre cet événement et le produit utilisé. En ce sens, nous pouvons supposer que la littérature publiée ne représente que la partie visible de l'iceberg.

Selon C. Parise, assistant spécial du Directeur de l'Office des médicaments génériques de

- 29 Sajbel TA, Carter GW, Wiley RB. *Converting patients from brand-name clozapine to generic clozapine. Ann Pharmacother* 2001; 3: 281-4.
- 30 Lesser RP, Krauss G. *Buy some today. Can generics be safely substituted for brand-name drugs? Neurology* 2001; 57: 571-3.
- 31 Voirol P, Eap CB, Baumann P. *Monitoring thérapeutique des psychotropes et tests pharmacogénétiques en psychiatrie. Rev Med Suisse romande* 2000; 120: 99-104.

## Adresse des auteurs :

Pr Pierre Baumann  
Unité de biochimie et  
psychopharmacologie clinique  
Département universitaire de  
psychiatrie adulte et  
Centre de neurosciences  
psychiatriques  
Site de Cery  
1008 Prilly  
pierre.baumann@inst.hospvd.ch  
Dr J.-M. Kahn  
Healthcare and Project  
Management HPM  
8, avenue des Grandes  
communes  
1213 Petit-Lancy/Genève  
hpm@hpmgeneva.ch

la FDA<sup>2</sup>: «Les consommateurs peuvent être assurés que si nous approuvons un médicament générique, ce dernier aura le même effet thérapeutique que le médicament original breveté». Une telle affirmation aussi péremptoire peut laisser perplexe. Même si des cas d'échecs thérapeutiques et de complications de type allergique dus à certains produits génériques d'antidépresseurs du type SSRI semblent plutôt rares, ceux présentés ici prouvent leur existence et, en l'absence d'un relevé systématique, on peut soupçonner qu'ils sont en fait plus fréquents.

Une économie de 17 à 29% du coût du médicament générique en comparaison avec celui d'un produit original est appréciable, mais le coût socio-économique d'un échec thérapeutique dû à la non-équivalence du produit générique peut être important. Aux coûts directs (prix des produits médicamenteux), il faut en effet ajouter les coûts indirects, comme par exemple les coûts des arrêts de travail pour maladie et des soins engendrés par des complications, mais aussi les coûts intangibles, souvent non chiffrables, comme ceux de la souffrance et des gênes des patients handicapés par une inefficacité thérapeutique ou des effets secondaires indésirables.

## Conclusions

Certaines de ces études de cas présentés ci-dessus peuvent être sujettes à critique. Elles devraient être validées par des études contrôlées chez un collectif de patients suffisamment grand pour être acceptable au niveau statistique puis faire l'objet de publications dans des revues scientifiques reconnues. Les problèmes liés aux produits génériques sont cependant réels, bien que rarement rapportés. Trouver la cause d'un échec thérapeutique, par exemple, est le plus souvent complexe car a priori ce ne sera pas la médication qui sera remise en cause lors de l'emploi d'un générique mais plutôt le diagnostic ou le patient lui-même. En effet, du fait que les autorités sanitaires proclament l'équivalence thérapeutique des génériques, le praticien prescripteur, en fonction de ses connaissances et de son expérience avec le produit original, n'a donc aucune raison de mettre en cause le produit générique. Ceci a bien sûr un effet pervers car il va entraîner ce praticien à procéder à des investigations qui ne peuvent souvent pas le mener à la découverte de l'origine du problème. Finalement, c'est le patient qui fait doublement les frais de ces complications et démarches diagnostiques. ■

## Actualité

### Le macaque rhesus est allergique au clonage

Six ans après l'annonce de la création – par transfert nucléaire d'une cellule somatique dans un ovocyte énucléé – de la brebis Dolly, cinq espèces de mammifères (mouton, souris, lapin, porc, vache) ont pu être clonées avec succès à travers le monde. En dépit de nombreuses tentatives, le clonage de mammifère de type primate n'a encore jamais pu être réalisé. Selon un groupe de chercheurs américains, des erreurs moléculaires survenant lors de la division des chromosomes pourraient expliquer les échecs des tentatives de clonage de primates, ce qui pourrait laisser entendre qu'il serait impossible de cloner des êtres humains.

L'équipe de chercheurs de l'université de Pittsburgh (Pennsylvanie), dirigée par les Prs Gerald Schatten et Calvin Simerly, a cherché à com-

prendre pourquoi plus de 700 tentatives de clonage sur des macaques rhesus n'ont pas permis d'aboutir à un seul résultat positif. Ils ont observé le développement des embryons conçus par la méthode dite du transfert nucléaire.

Ils se sont aperçus que si, en apparence, la mitose semblait se dérouler normalement et l'embryon se développer correctement, des dysfonctionnements survenaient à l'intérieur de chaque cellule, en particulier au niveau de leurs chromosomes. «Les chromosomes ne se divisent pas correctement. Dès les premières divisions, le développement se fait de façon inappropriée», a expliqué Gerald Schatten qui localise le problème au niveau du fuseau mitotique.

Durant la mitose, les chromosomes se dupliquent et s'ordonnent le

long de ce fuseau. Or, dans les embryons obtenus par transfert nucléaire, si la mitose a bien lieu, des protéines clés nécessaires à l'assemblage des fuseaux semblent absentes. Bien qu'ayant pu obtenir trente-trois embryons de macaques apparemment viables et assurer leur transfert intra-utérin les chercheurs n'ont pu obtenir aucune grossesse. «Les techniques existantes, telles que celles qui ont été utilisées pour créer Dolly et d'autres mammifères ne marchent pas chez les primates non humains chez qui le clonage reproductif pourrait se révéler impossible» commente Gerald Schatten. «Je ne veux pas dire que cela ne marchera jamais; avec suffisamment de temps et de moyens nous pourrions peut-être découvrir comment réussir.»

Pour sa part, le Pr Pavos Zanos, grand zélateur du clonage reproductif humain, vient de faire savoir qu'il travaillait toujours sur le sujet. Il affirme notamment – dans reproduc-

tive BioMedecine on line – avoir transféré avec succès des noyaux de cellules humaines dans la granulosa d'ovocytes bovins énucléés, ces embryons de Minotaure ayant ensuite été congelés. A suivre.

J.-Y. Nau

*Cette actualité est publiée en collaboration avec La Revue du praticien – Médecine générale (parue le 21 avril 2003)*